

维药异常黑胆质成熟剂对乳腺增生模型大鼠乳腺组织病理形态及血清性激素水平的影响

米热古丽·艾乃都, 阿依先木·他西, 哈里旦木·吾加不都, 哈木拉提·吾甫尔, 努尔买买提·艾买提

新疆医科大学维吾尔医学院, 乌鲁木齐 830011

摘要 为探讨维药异常黑胆质成熟剂对乳腺增生模型大鼠的治疗作用及可能的作用机制, 选用清洁级雌性Wistar大鼠60只, 随机分为6组: 正常对照组、模型组、阳性对照组(三苯氧胺组)、异常黑胆质成熟剂高、中、低剂量组, 采用大鼠右下肢肌肉注射雌、孕激素建立乳腺增生模型, 进行药物干预(三苯氧胺 1.8 mg/kg, 胆质成熟剂高、中、低剂量分别为 3.75、7.5、15 g/kg)。运用光学显微镜观察维药异常黑胆质成熟剂对实验性乳腺增生症大鼠乳腺形态学的影响, 放射免疫测定法检测其血清激素水平。结果表明, 异常黑胆质成熟剂能减轻上皮细胞、间质纤维组织增生程度, 改善模型大鼠乳腺组织病理形态学改变, 调节血清激素水平, 降低血清雌二醇(E₂)、黄体生成素(LH)、升高孕酮(P)、睾酮(T)、催乳素(PRL)及卵泡刺激素(FSH)水平, 与模型组比较具有统计学差异($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。由此可见, 异常黑胆质成熟剂对乳腺增生症大鼠的乳腺组织形态改变有一定的修复作用, 同时能够降低大鼠血清雌激素水平, 显著提高孕激素水平, 且雌、孕激素比例失调状态也能够得到改善。

关键词 异常黑胆质成熟剂; 乳腺增生模型大鼠; 病理形态学; 性激素水平

中图分类号 R29

文献标志码 A

doi 10.3981/j.issn.1000-7857.2014.26.011

Effect of Uighur Medicine Abnormal Savda Munziq on Pathological Morphology of Breast Tissue and the Level of Serum Sex Hormones in the Model of Galactophore Hyperplasia

ANAYTUL Mihrigul, TAX Ayxam, HUIJABDU Halida, UPUR Halmurat, AMAT Nurmamat

College of Traditional Uighur Medicine, Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China

Abstract This paper discusses the therapeutic effect and its possible mechanism of abnormal Savda Munziq (ASMq) on galactophore hyperplasia (GH) in rats. Sixty rats were randomly divided into six groups, namely the control group, model group, positive control (tamoxifen) group, ASMq high-dose group, ASMq middle-dose group, and ASMq low-dose group. The rat pathologic model of GH was established by estradiol/progesterone injection and drug intervention (tamoxifen 1.8 mg/kg; ASMq high, middle and low dose: 15, 7.5, 3.75 mg/kg). The effect of ASMq on the morphological structure of breast tissue in the GH rat model was studied using an optical microscope and the concentration of sex hormones in serum was observed by radio immunoassay. The result indicates that ASMq can reduce the degree of hyperplasia of the epithelial cells and fibrous tissue, improve the pathological changes of breast tissue of model rats, regulate the serum hormone level, decrease the concentration of estradiol (E₂), luteinizing hormone (LH), and elevate the level of progesterone (P), testosterone (T), prolactin (PRL) and follicle stimulating hormone (FSH). Significant differences were found compared with the model group ($P < 0.01$ or $P < 0.05$). Therefore, we conclude that ASMq can recover the morphological damage of

收稿日期: 2014-04-21; 修回日期: 2014-06-03

基金项目: 新疆医科大学创新基金项目(XJC201208)

作者简介: 米热古丽·艾乃都, 讲师, 研究方向为维吾尔医药基础, 电子信箱: mehrigul16@163.com; 努尔买买提·艾买提(通信作者), 教授, 研究方向为维吾尔医学基础, 电子信箱: oglan1972@126.com

引用格式: 米热古丽·艾乃都, 阿依先木·他西, 哈里旦木·吾加不都, 等. 维药异常黑胆质成熟剂对乳腺增生模型大鼠乳腺组织病理形态及血清性激素水平的影响[J]. 科技导报, 2014, 32(26): 79-84.

breast tissue in the GH model, and at the same time, it can reduce the serum E₂ level and increase serum P level, improving the state of imbalance between E₂ and P.

Keywords abnormal Savda Munziq; rat model of galactophore hyperplasia; pathological morphology; sex hormone level

乳腺增生症(galactophore hyperplasia, GH)为女性常见的以周期性的乳房疼痛为主要特征的非炎症、非肿瘤慢性乳房疾病。主要病因是雌激素与孕激素的比例失调^[1,2],目前尚无特效治疗药。西医治疗多用激素制剂,能暂时缓解症状,但副作用大,长期服用疗效不确切,局部手术切除却不易为患者接受,又易复发。维吾尔医学(简称,维医)是中国传统医药的重要组成部分,对乳腺增生症等常见妇科疾病具有独特的认识 and 治疗方法,且疗效显著。维医认为,乳腺增生症属于形状改变性疾病^[3],维医体液病理学认为,乳腺增生症多由异常黑胆质体液所致^[4],维医临床上运用“异常黑胆质成熟、清除疗法”防治乳腺增生症。根据维医“同病异治和异病同治”理论,对异常黑胆质证方药——异常黑胆质成熟剂(ASMq)的防治肿瘤、糖尿病、哮喘等异常黑胆质型疾病作用及其机理的研究,也取得了一定成果^[5-7]。但至今尚未见有关ASMq防治乳腺增生症的研究报道。本研究通过雌激素和孕激素联合注射建立大鼠实验性乳腺增生模型,进行药物干预,观察大鼠乳腺病理形态变化,测定其激素水平,以探讨ASMq对乳腺增生模型大鼠的治疗作用及可能的作用机制。

1 材料与方 法

1.1 实验动物

实验动物为健康Wistar大鼠60只,清洁级,雌性未孕,体重180~220 g,由新疆医科大学实验动物中心提供,许可证号:SCXK(新)20032001。实验前动物适应性饲养1周。

1.2 实验药物

异常黑胆质成熟剂^[8]由新疆奇康哈博维药有限公司生产提供。苯甲酸雌二醇注射液,规格10 mL:20 mg,开封联唱药业有限公司产品,生产批号:12110509;黄体酮注射液,规格1 mL:20 mg,上海通用药业股份有限公司产品,批号为030704;三苯氧胺片,规格10 mg/60片,扬子江药业集团有限公司产品,生产批号为H32021472。

1.3 试剂与仪器

BS-1105型电子天平(北京赛多科斯天平有限公司);DVM2500型光学显微镜(德国徕卡公司);多聚甲醛,天津津美化学试剂厂,批号20040219;磷酸氢二钠,天津塘沽化学试剂厂,批号20040507;磷酸二氢钠,天津塘沽化学试剂厂,批号20040509; [¹²⁵I]P 放免试剂盒,北京科美生物技术有限公司产品; [¹²⁵I]E₂ 放免试剂盒,北京科美生物技术有限公司产品; [¹²⁵I]FSH 放免试剂盒,北京科美生物技术有限公司产品; [¹²⁵I]LH 放免试剂盒,北京科美生物技术有限公司产品; [¹²⁵I]PRL 放免试剂盒,北京科美生物技术有限公司产品; [¹²⁵I]T 放

免试剂盒,北京科美生物技术有限公司产品。

1.4 实验方法

1.4.1 模型建立与动物分组

Wistar 雌性大鼠 60 只,普通饲料饲养 1 周,根据大鼠体重随机分为 2 组:正常对照组 10 只,乳腺增生模型组 50 只。通过雌激素(苯甲酸雌二醇)联合孕激素(黄体酮)法建立乳腺增生大鼠模型^[9],即模型组大鼠肌内注射苯甲酸雌二醇 0.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹,连续 25 d,随后肌内注射黄体酮 4 mg·kg⁻¹·d⁻¹,连续 5 d 的方法复制大鼠乳腺增生模型,空白对照组每只大鼠肌内注射生理盐水 0.2 mL/d。模型复制成功后根据乳头直径大小将乳腺增生模型大鼠随机分为 5 组,每组 10 只,即模型组、阳性对照组、ASMq 低剂量组、ASMq 中剂量组和 ASMq 高剂量组。ASMq 低剂量组、中剂量组、高剂量组分别按 3.75、7.5、15 g·kg⁻¹·d⁻¹灌胃异常黑胆质成熟剂;阳性对照组灌胃给予三苯氧胺 1.8 mg·kg⁻¹·d⁻¹;空白对照组及模型组灌胃生理盐水;共 45 d。实验期间所有实验动物均自由饮水,正常饮食。

1.4.2 标本采集

实验结束,各组动物禁食过夜,用戊巴比妥(30 mg·kg⁻¹,体重)腹腔麻醉后,腹主动脉取血,静置 30 min,用 3000 r/min 离心 15 min,取血清分装于 Eppendorf 管中,-80℃ 保存备用。取大鼠左侧乳腺用 4% 多聚甲醛固定,留做组织病理学检查。

1.4.3 组织形态学检测

乳腺组织于 4% 多聚甲醛中固定,然后进行脱水、石蜡包埋、切片和苏木素-伊红(HE)染色。镜下观察,先在低倍镜下(40×)选取具有代表性的区域,然后转至高倍镜下(100×)取 5 处高倍视野,对各组大鼠增生情况进行分级。轻度增生:小叶内纤维组织增多,腺泡扩张,数量增多,但腺泡及导管上皮无增生。重度增生:不仅腺泡数目增多,且腺泡扩张及分泌现象严重,导管上皮出现多层或乳头状改变。将正常、轻度增生、重度增生依次记为 1、2、3 分,对各组平均积分进行统计比较。

1.4.4 激素水平检测

按照 [¹²⁵I]P 放免试剂盒, [¹²⁵I]E₂ 放免试剂盒, [¹²⁵I]FSH 放免试剂盒, [¹²⁵I]LH 放免试剂盒, [¹²⁵I]PRL 放免试剂盒, [¹²⁵I]T 放免试剂盒说明检测乳腺增生症大鼠血清 E₂、P、LH、FSH、PRL 及 T 水平。

1.5 统计方法

所有数据用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。显著性检验采用 SPSS 15.0 软件,组间差异用方差分析进行统计学检验,组间两两比较采用最小显著差法。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义, $P < 0.01$ 为差异具有显著性统计学意义。

2 结果

2.1 组织形态学比较

正常对照组大体观察可见,大鼠乳房极小,肉眼几乎看不到,光镜下可见,乳腺组织小叶小管及末梢导管未见扩张,导管上皮细胞排列规则,无增生,导管为单层细胞,壁薄;小叶及小叶中腺泡数极少,乳腺小叶体积小,分叶少,腺泡腔无扩张;间质无增生(图1)。

模型对照组大体观察可见,大鼠乳头竖起、较坚硬、乳房增大;光镜下可见,小叶小管及末梢导管不同程度扩张,导管上皮细胞排列紊乱,上皮细胞增生或明显增生,局部向管腔内突出,管腔内有大量脱落的上皮和分泌物;乳腺小叶体积明显增大,小叶内腺泡数增加明显,分叶多,腺泡腔显著扩张;间质纤维结缔组织明显增生,出现典型的乳腺增生,说明模型复制成功(图2)。

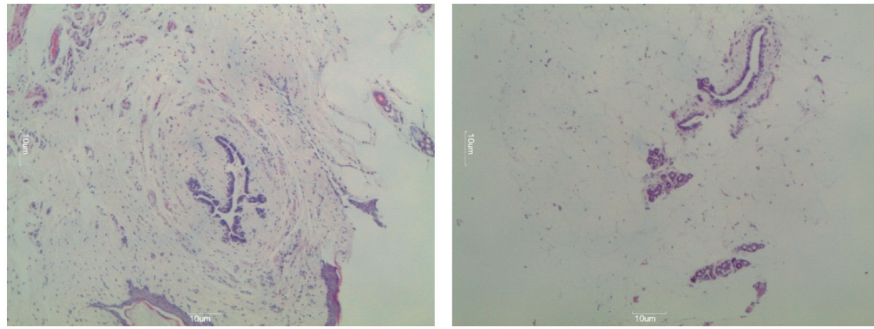


图1 正常对照组大鼠乳腺组织切片
Fig. 1 Breast tissue of the normal group

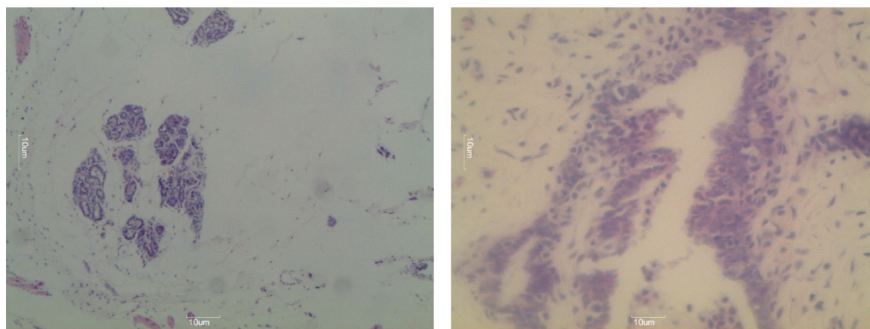


图2 模型组大鼠乳腺组织切片
Fig. 2 Breast tissue of the model group

阳性对照组乳腺导管管腔变小,体积缩小,乳腺小叶数和乳腺小叶腺泡数比模型组明显减少,腺泡上皮多呈立方上

皮,少数为扁平状,腔内无分泌物或有少许分泌物(图3)。

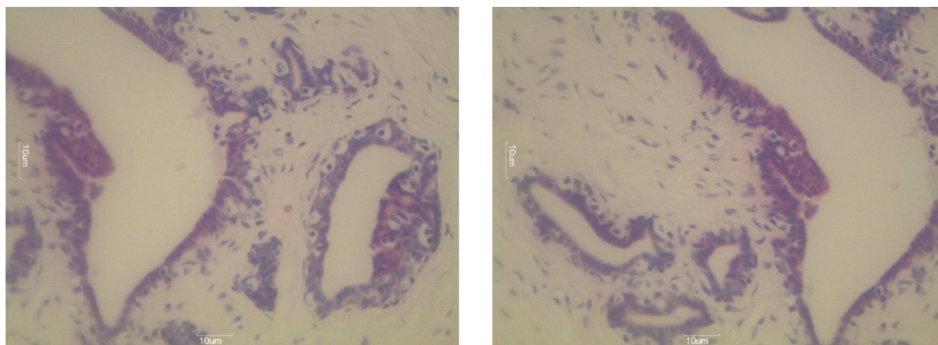


图3 阳性对照组大鼠乳腺组织切片
Fig. 3 Breast tissue of the control group

ASM_q 治疗组与模型组比较,低剂量组与病证模型组相比,病理变化无明显改变;中剂量组及高剂量组,尤其是高剂量组,乳腺小叶小管、末梢导管上皮细胞增生有所减轻,管腔

扩张明显减轻、乳腺小叶体积稍小,腺泡数目明显减少,腺泡腔可见轻微扩张,纤维结缔组织增生亦减轻,部分可接近正常大鼠的乳腺腺泡结构(图4、图5、图6)。

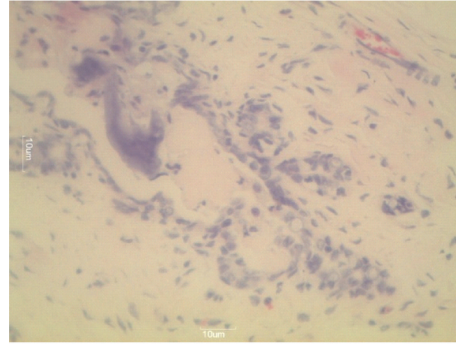
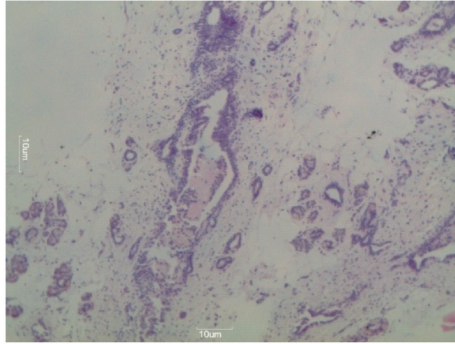


图4 低剂量组大鼠乳腺组织切片

Fig. 4 Breast tissue of the abnormal Savda Munziq low-dose group

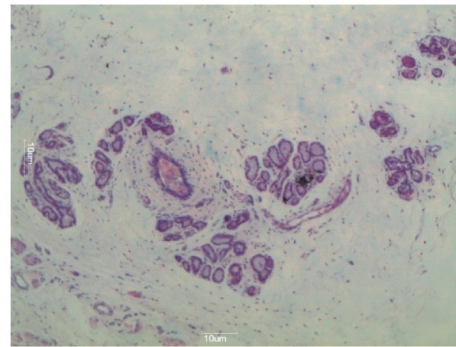
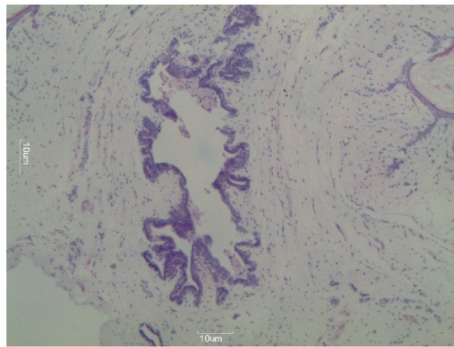


图5 中剂量组大鼠乳腺组织切片

Fig. 5 Breast tissue of the abnormal Savda Munziq middle-dose group

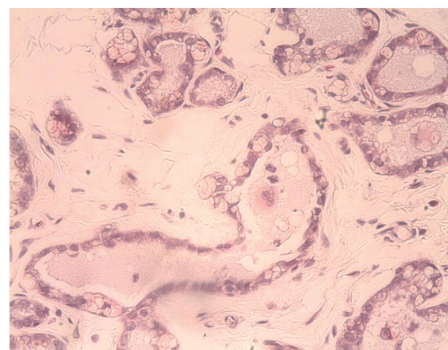
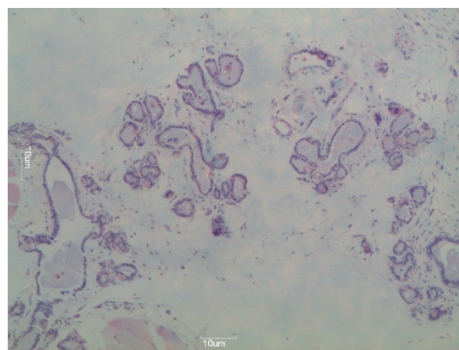


图6 高剂量组大鼠乳腺组织切片

Fig. 6 Breast tissue of the abnormal Savda Munziq middle-dose group

各组大鼠乳腺增生情况进行分级积分统计,结果示,模型对照组平均积分与正常对照组相比显著升高($P<0.01$);与模型组比较,ASM_q中、高剂量组以及阳性对照组的平均积分

均显著降低($P<0.01$),与正常对照组相比,积分无显著性差异;ASM_q大剂量组的平均积分小于阳性对照组,但差异不具有统计学意义,见表1。

表1 各组大鼠病理分级积分比较 (n=10, $\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of pathological grading scores in various groups (n=10, $\bar{x} \pm s$)

分组	计数
正常组	1.00±0.00
模型组	2.75±0.29 ^{△△}
阳性对照组	1.52±0.68**
低剂量组	2.60±0.30
中剂量组	1.68±0.49**
高剂量组	1.57±0.67**

注:正常对照组相比, ^{△△}P<0.01;与模型组相比,**P<0.01。

2.2 各组大鼠血清性激素水平的比较

与正常对照组相比,模型组大鼠血清中E₂、LH水平明显升高(P<0.05),ASMq中、高剂量以及阳性对照组乳腺增生大鼠血清中E₂及LH水平均显著降低(P<0.01或P<0.05),且高剂量组、阳性对照组E₂水平接近正常对照组水平,高剂量组LH水平尚低于正常对照组水平。与正常对照组相比,模型组大鼠血清中P、T水平出现显著降低(P<0.01),ASMq中、高剂量乳腺增生大鼠血清中P、T水平均显著升高,与模型对照组相比,差异具有统计学意义(P<0.01),且高剂量组血清中P水平均接近正常对照组。对于血清中FSH含量,模型对照组与正常对照组相比有一定程度的升高,但没有显著性差异;阳性对照组、ASMq高剂量组与模型对照组相比有显著性升高(P<0.01或P<0.05),ASMq低剂量组与模型对照组相比无显著性差异。对于血清中PRL,模型组与正常对照组相比有显著的升高(P<0.01),阳性药对照组、ASMq中剂量组以及高剂量组与模型对照组相比均有显著的升高(P<0.01或P<0.05),ASMq低剂量组与模型组相比有一定程度地升高,但没有显著性差异。具体情况见表2、表3。

表2 各组大鼠血清E₂、P及T水平 (n=10, $\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of serum E₂, P and T levels in rats of various groups (n=10, $\bar{x} \pm s$)

分组	E ₂ 浓度/ (pg·mL ⁻¹)	P浓度/ (mIU·mL ⁻¹)	T浓度/ (ng·mL ⁻¹)
正常组	0.53±0.17	132.01±8.95	5.21±0.48
模型组	1.31±0.21 [△]	69.14±17.06 ^{△△}	1.64±0.51 ^{△△}
阳性对照组	0.49±0.31**	72.12±4.56	1.78±0.41
低剂量组	1.25±0.34	84.12±9.34	1.67±0.58
中剂量组	0.85±0.17*	110.23±12.33**	2.57±0.41**
高剂量组	0.79±0.17**	113.47±14.36**	2.89±0.86**

注:正常对照组相比, [△]P<0.05, ^{△△}P<0.01;与模型组相比 *P<0.05, **P<0.01。

表3 各组大鼠血清LH、FSH和PRL水平 (n=10, $\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of serum LH, FSH and PRL levels in rats of various groups (n=10, $\bar{x} \pm s$)

分组	LH浓度/ (pg·mL ⁻¹)	FSH浓度/ (mIU·mL ⁻¹)	PRL浓度/ (ng·mL ⁻¹)
正常组	2.10±0.57	7.18±0.48	5.01±0.64
模型组	4.45±0.21 ^{△△}	7.97±0.70	7.13±0.87 ^{△△}
阳性对照组	1.21±0.19**	11.01±1.28*	10.64±0.37*
低剂量组	4.89±0.57	8.12±0.53	7.65±0.47
中剂量组	3.23±0.49*	8.23±2.33	9.05±1.41*
高剂量组	1.79±0.17**	9.24±1.36*	12.90±1.27**

注:正常对照组相比, ^{△△}P<0.01;与模型组相比 *P<0.05, **P<0.01。

3 讨论

乳腺增生症是育龄妇女的一种常见病,多见于30~50岁的中年妇女,占全部乳腺疾病的75%,高居各种乳腺疾病之首^[10]。现代医学认为,乳腺增生的发生与内分泌紊乱密切相关,统计结果表明^[11-13],乳腺增生症的危险因素包括年龄、职业、饮食、性格、文化程度、月经情况、婚育情况、孕产次、哺乳情况、家族史等。尤其与人的性格有关,性格外向者患病率明显较低,性格内向者患病率明显较高。性格内向者,易压抑、紧张、焦虑,情绪始终得不到彻底放松,这些不良心态可作用于大脑边缘系统下丘脑,导致内分泌紊乱,即雌激素的相对或绝对过高,孕激素和雄激素分泌不足,若雌激素长期过度刺激乳腺组织,而缺乏孕激素的节制和保护作用,以及PRL的异常升高,影响乳腺组织正常节律性变化,使其增生过度,复旧不全,引起乳腺导管上皮和纤维组织的增生。

维医是中国传统医药的重要组成部分,对乳腺增生症等常见妇科疾病具有独特的认识和治疗方法,且疗效显著。维医认为,乳腺增生症属于形状改变性疾病,异常黑胆质证是乳腺增生症的主要维吾尔医证型。维吾尔医学体液病理学认为,长时间和过多地食用干寒或干热属性的食物或药物、长期精神紧张、情绪激动、愤怒、精神压抑、情绪不安、过多的脑力活动直接导致黑胆质量变或质变,使体内黑胆质体液发生异常。异常黑胆质易产生沉淀,在局部组织间隙中损坏成形力(库外衣木色维热)的作用,一方面导致物质代谢的紊乱,另一方面反复刺激局部组织细胞,妨碍其正常生长繁殖,结果引起局部组织细胞的异常增生^[14]。

本研究认为,现代医学的乳腺增生症发病机理与维吾尔医学的乳腺增生症“异常黑胆质”病理生理理论不谋而合。因此,本研究根据维医“同病异治和异病同治”理论,将ASMq为研究对象,以探讨其治疗乳腺增生作用及可能的作用机制为目的,通过雌激素和孕激素联合注射建立大鼠实验性乳腺增生模型的基础上,进行药物干预,观察大鼠乳腺病理形态变化,测定其激素水平。

本实验结果显示,ASMq治疗组与模型组比较,低剂量组与病理模型组相比,病理变化无明显改变;中剂量组及高剂

量组,尤其是高剂量组,乳腺小叶小管、末梢导管上皮细胞增生有所减轻,管腔扩张明显减轻、乳腺小叶体积稍小,腺泡数目明显减少,腺泡腔可见轻微扩张,纤维结缔组织增生亦减轻,部分可接近正常大鼠的乳腺腺泡结构,由此可见,ASMq对乳腺增生症大鼠的乳腺组织形态改变有一定的修复作用。ASMq能够调节血清激素水平,降低血清雌二醇、黄体生成素水平,提高孕酮、睾酮、催乳素及卵泡刺激素水平,与模型组比较具有统计学差异($P<0.01$ 或 $P<0.05$)。尤其是ASMq大剂量治疗组LH显著降低,与正常对照组接近;FSH显著升高,是由于雌激素和孕激素能对垂体分泌LH、FSH有反馈的调节作用,因此,认为ASMq对血清LH、FSH的调节作用是通过调节雌、孕激素水平实现的。另外,阳性对照组(三苯氧胺治疗组)大鼠乳腺组织病理学损伤有所改善,但雌/孕激素比例仍失衡,内分泌紊乱的情况没有得到纠正,这也是临床上应用三苯氧胺产生副作用的原因之一。而采用ASMq治疗乳腺增生大鼠血清雌激素水平显著的降低,孕激素水平显著的升高,雌、孕激素比例失调的状态也得到改善,其中大剂量组雌激素、孕激素的水平已经与正常对照组非常接近。

综上,ASMq对乳腺增生症大鼠的乳腺组织形态改变有一定的修复作用,能够降低大鼠血清雌激素水平,显著升高孕激素水平,且雌、孕激素比例失调状态也得到改善。

4 结论

研究表明,ASMq具有治疗乳腺增生症的作用,其机理可能与降低体内雌激素水平,显著提高孕激素水平,恢复体内激素平衡状态有关。

参考文献 (References)

[1] 张拴成,肖红玲,王丽娜,等. 消痰通络散对乳腺增生模型大鼠血清激素水平的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2012, 18(1): 58-60.
Zhang Shuancheng, Xiao Hongling, Wang Lina, et al. Effects of Xiaoyu Tongluo San on breast morphology and endocrine in rats with hyperplasia of mammary glands[J]. Chinese Journal of Basic Medicine in Traditional Chinese Medicine, 2012, 18(1): 58-60.

[2] 马民,李德辉,张桂娟,等. 乳癖霜外用对乳腺增生模型大鼠乳腺组织病理形态学和AP-2et、C-erbB-2表达的影响[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(4): 728-742.
Ma Min, Li Dehui, Zhang Guijuan, et al. Effect of Rupi cream on histomorphology and AP-2et and C-erbB-2 expressions in rats with hyperplasia of mammary gland[J]. Chinese Journal of Gerontology, 2012, 32(4): 728-742.

[3] 中国医学百科全书编辑委员会. 中国医学百科全书: 维吾尔医学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2005: 26-30.
Chinese Pharmacopoeia Commission. Traditional Uighur medicine of China medical encyclopaedia[M]. Shanghai: Shanghai Scientific and Technical Publishers, 2005: 26-30.

[4] 哈木拉提·吾甫尔. 维吾尔医学气质体液论及其现代研究[M]. 乌鲁木齐: 新疆科学技术出版社, 2003: 44-52.
Upur Halmurat. Theory of Mizaj and Hilit in Uighur medicine and modern study[M]. Urumqi: Xinjiang Scientific and Technical Publisher, 2003: 44-52.

[5] 胡汉华,盛磊,哈木拉提·吾甫尔,等. 维药异常黑胆质成熟剂的抗肿瘤作用及其对细胞迁移的影响[J]. 科技导报, 2011, 29(3): 62-65.
Hu Hanhua, Sheng Lei, Upur Halmurat, et al. Anti-cancer effects of Uighur medicine abnormal Savda Munzip and its influence on cell migration [J]. Science & Technology Review, 2011, 29(3): 62-65.

[6] 阿衣努尔·买提斯迪克,哈木拉提·吾甫尔,玉山江,等. 305例2型糖尿病维医异常体液分型的量化诊断入选专家咨询研究[J]. 科技导报, 2012, 30(2): 39-45.
Maitisidike Ayinuer, Upur Halmurat, Yu Shanjiang, et al. Screening of quantitative diagnosis indices of typing abnormal hilit syndrome in Uighur medicine using delphi method with 305 cases of type 2 diabetes [J]. Science & Technology Review, 2012, 30(2): 39-45.

[7] 哈木拉提·吾甫尔,阿衣努尔·买提斯迪克,吾尔古丽·阿卜都来海提,等. 180例哮喘病维医异常体液分型的量化诊断入选专家咨询研究[J]. 科技导报, 2011, 29(32): 36-42.
Upur Halmurat, Maitisidike Ayinuer, Abudulaihait Wuerguli, et al. Screening of quantitative diagnosis indices of typing abnormal hilit syndrome in uighur medicine using delphi method, a survey of 180 cases of bronchial asthma [J]. Science & Technology Review, 2011, 29(32): 36-42.

[8] 哈木拉提·吾甫尔. 能够使异常黑胆质型体液成熟和清除的药物及其制备方法: 中国, 02130082.8[P]. 2003-04-16.
Upur Halmurat. Preparation method of abnormal Savda Munziq and mishill on the effect of abnormal savda syndrome: China, 02130082.8 [P]. 2003-04-16.

[9] 罗伦才,季小平,黄兰雅,等. 均匀设计法用于乳腺增生动物模型复制的研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(7): 204-206.
Luo Luncai, Ji Xiaoping, Huang Lanya, et al. Animal model replication of proliferative breast by homogeneous design[J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2011, 17(7): 204-206.

[10] 高攀,张秀军,于玉领,等. 蚌埠市农村已婚妇女乳腺疾病筛查及相关因素调查[J]. 中国妇幼保健, 2012, 27(3): 403-406.
Gao Pan, Zhang Xiujun, Yu Yuling, et al. Screening of breast diseases and investigation on related factors among the married women in rural area of Bangbu city[J]. Maternal & Child Health Care of China, 2012, 27(3): 403-406.

[11] 许涛,沈念春,何造雄,等. 乳腺增生症危险因素的病例对照研究[J]. 中国妇幼保健, 2009, 24(12): 1666-1668.
Xu Tao, Shen Nianchun, He Zaoxing, et al. A case-control study on risk factors of mammary hyperplasia[J]. Maternal & Child Health Care of China, 2009, 24(12): 1666-1668.

[12] 蔡鼎男,林劲,陈碧珠,等. 体检人群中乳腺增生症患者的危险因素调查[J]. 莆田学院学报, 2011, 18(2): 24-27.
Cai Dingnan, Lin Jin, Chen Bizhu, et al. Research on risk factors of hyperplasia of mammary gland in physical examination opulation [J]. Journal of Putian University, 2011, 18(2): 24-27.

[13] Allison K H, Eby P R, Kohr J, et al. Lehman atypical ductal hyperplasia on vacuum-assisted breast biopsy: Suspicion for ductal carcinoma in situ can stratify patients at high risk for upgrade[J]. Human Pathology, 2011, 42(1): 41-50.

[14] 哈木拉提·吾甫尔,阿不都热依木·玉苏甫,努尔买买提·艾买提. 维吾尔医异常黑胆质新论[M]. 乌鲁木齐: 新疆人民出版社, 2009.
Upur Hamulati, Yusup Abdiryim, Amat Nurmuhammat. New conception on the theory of Abnormal Sawda in Traditional Uighur Medicine[M]. Urumqi: Xinjiang People's Publishing House, 2009.

(责任编辑 吴晓丽)